

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 056**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2006 E 06778314 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 1924566**

54 Título: **Diaminopirimidinas como moduladores P2X₃ y P2X_{2/3}**

30 Prioridad:

01.09.2005 US 713398 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.03.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**DILLON, MICHAEL PATRICK;
JAHANGIR, ALAM y
LIN, CLARA JEOU JEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 562 056 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Diaminopirimidinas como moduladores P2X₃ y P2X_{2/3}

5 Esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a los receptores purinérgicos P2X, y más en particular a antagonistas P2X₃ y/o P2X_{2/3} que se pueden usar para el tratamiento de enfermedades, dolencias y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: el almacenamiento de orina y el vaciado de la orina. Este proceso incluye dos etapas principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se incrementa por encima de un nivel umbral; y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si este no funciona, al menos provoca un deseo consciente de orinar. A pesar de que el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, también se puede inhibir o mediar en centros de la corteza cerebral o el cerebro.

15 A las purinas, que actúan a través de purinorreceptores extracelulares, se les ha asignado varios papeles fisiológicos y patológicos (véase, Burnstock (1993) Drug Dev. Res. 28:195-206.). El ATP, y en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales dando lugar a un dolor intenso y a un incremento pronunciado en la descarga nerviosa sensorial. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y P2X, en base a su estructura molecular, mecanismos de transducción, y caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a la proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicos controlados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, se sabe que forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado ADNc para diversos subtipos de receptores P2X, incluidos: seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos P2X_{2/3}; P2X_{4/6}; y P2X_{1/5} (véase, por ejemplo, Chen, et al. (1995) Nature 377:428-431; Lewis, et al. (1995) Nature 377:432-435; y Burnstock (1997) Neuropharmacol. 36:1127-1139). También se ha descrito la estructura y el mapeado cromosómico de la subunidad genómica de ratón del receptor P2X₃ (Souslova et al. (1997) Gene 195:101-111). *In vitro*, es necesaria la coexpresión de subunidades del receptor P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes controladas por el ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al. (1995) Nature 377:432-435).

20 Las subunidades del receptor P2X se encuentran en las vías aferentes en el urotelio de la vejiga de roedores y seres humanos. Los datos existentes sugieren que quizás el ATP se libere de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de su distensión (Burnstock (1999) J. Anatomy 194:335-342; y Ferguson et al. (1997) J. Physiol. 505:503-511). El ATP liberado de esta forma puede tener un papel en transmitir información a las neuronas sensoriales localizadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo, la lámina propia suburotelial (Namasivayam et al. (1999) BJU Intl. 84:854-860). Los receptores P2X han sido estudiados en una serie de neuronas, incluyendo neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas, y centrales (Zhong et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 125:771-781). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente procedente de la vejiga, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos de la vejiga y otras enfermedades o dolencias genitourinarias.

25 Evidencias recientes también sugieren un papel del ATP endógeno y los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda et al. (1999) Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504). La activación de receptores P2X inducida por ATP sobre las terminaciones nerviosas del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal ha puesto de manifiesto que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave involucrado en la señalización nociceptiva (Guy MacDermott, Nature 389: 749-753 (1997)). Los receptores P2X₃ se han identificado en las neuronas nociceptivas de la pulpa dentaria (Cook et al., Nature 387: 505-508 (1997)). EL ATP liberado de las células dañadas por tanto puede ocasionar dolor mediante la activación de receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} sobre las terminaciones nerviosas sensoriales nociceptivas. Esto es coherente con la inducción de dolor mediante ATP aplicado intradérmicamente en modelo básico de vejiga humana (Bleehen, Br J Pharmacol 62: 573-577 (1978)). Los antagonistas de P2X han demostrado ser analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 350:618-625 (1994)). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ están implicados en la nocicepción, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

30 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en colon humano, y se expresan a niveles superiores en colon inflamado que en colon normal (Yiangou et al., Neuro-gastroenterol Mot (2001) 13:365-69). Otros investigadores han relacionado al receptor P2X₃ en la detección de distensión o presión intraluminal en el intestino, y el inicio de contracciones reflejas (X. Bian et al., J Physiol (2003) 551.1:309-22), y han asociado esto a colitis (G. Wynn et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004) 287:G647-57).

35 Inge Brouris et al. (Am J Respir Cell Mol Biol (2000) 23:52-61) han comprobado que los receptores P2X₃ se expresan en estructuras neuroepiteliales pulmonares (ENP), lo que implica al receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. Más recientemente, otros han implicado a los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en ENP pulmonares (Rong et al., J Neurosci (2003) 23(36):11315-21).

El documento WO 02/094767 proporciona antagonistas P2X₃ y P2X₂/P2X₃ que son útiles en el tratamiento del dolor, la incontinencia urinaria y la sobreactividad de la vejiga.

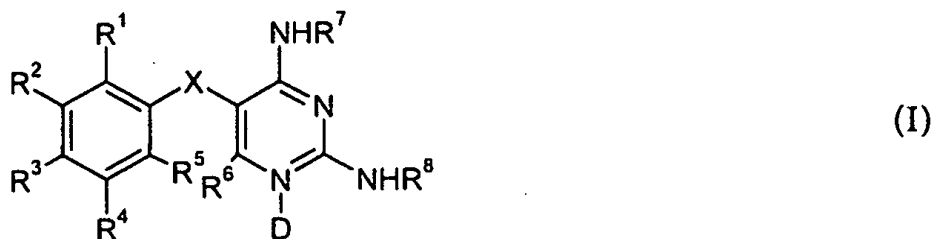
5 El documento WO 01/44213 proporciona compuestos de piperidina, su uso como medicamentos, composiciones que los contienen y procesos para su preparación.

El documento EP-A1-1310493 proporciona compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por un antagonista del receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

10 En consecuencia existe una necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades, dolencias y trastornos mediados por los receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}, así como la necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, incluidos antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas necesidades, además de otras.

15 Con frecuencia se lleva a cabo la obtención química de restos de fármacos activos, por diversas razones que incluyen la modificación de las propiedades físicas del fármaco activo, la optimización de los parámetros farmacocinéticos y el direccionamiento específico de sitio o localización del resto activo en tejidos o células diana específicos. Albert introdujo el término profármaco para describir un compuesto que carece de actividad biológica intrínseca pero que puede sufrir una transformación metabólica en la sustancia farmacológica activa (Albert, Selective Toxicity, Chapman and Hall, Londres, 1951). A pesar de que la transformación metabólica puede estar catalizada por enzimas específicas, con frecuencia hidrolasas, el compuesto activo también se puede liberar mediante procesos químicos no específicos. Recientemente se han revisado profármacos (Ettmayer et al., J. Med Chem. 2004 47(10):2393-2404; Beaumont et al., Curr. Drug Metab. 2003 4:461-485; Bundgaard, Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities in Design of Prodrugs, Bundgaard (ed) Elsevier Science Publishers, Ámsterdam 1985).

La invención proporciona un compuesto de fórmula I



30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

X es -CH₂-; -O-; -S(O)_n-; o -NR^c-, en la que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;

D es un oxígeno opcional;

35 R¹ es alquilo; alqueno; alquino; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo; o hidroxialquilo;

R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno es independientemente hidrógeno; alquilo; aminosulfonilo; alqueno; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterocicilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -C=C-R^a; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^b; -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^c)_n-R^b, en la

40 que cada uno de m y n es independientemente 0 o 1,

Z es O o NR^c,

R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilosililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclo; y heterocicilalquilo;

45 R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;

o R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que

50 opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R⁶ es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y

uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, o ambos R⁷ y R⁸ son R⁹;

cada R⁹ es independientemente -(C=O)-R^d; -(O)=P(OR⁹)₂; -S(=O)₂OR⁹; o un mono-, di- o tri-péptido, en la que R^d es

55 alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterociciloxi, hidroxialquilo, -(CH₂)_p-C(=O)-R^e, -(CH=CH)-C(=O)-R^e, o -CH(NH₂)-R^e; en la que R^e es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo

heterocicliloxi; p es 2 o 3; R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, guanidinilalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo; y R^g es hidrógeno, alquilo, un ion de un metal alcalino o un ion de un metal alcalinotérreo;

5 con la condición de que cuando R¹ es isopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi y R⁴ es metilo o metoxi, entonces R^d no es metilo.

En un aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

10 X es -CH₂-; -O-; -S(O)_n-; o -NR^c-, en la que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;

D es un oxígeno opcional;

R¹ es alquilo; alqueno; alquino; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo; o hidroxialquilo; R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno es independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicliclilo; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroarilquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -

15 C≡C-R^a; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^b; -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^c)_n-R^b, en la que cada uno de m y n es independientemente 0 o 1,

Z es O o NR^c;

R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclo; y heterocicliclilo;

20 R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y

cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;

o R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

25 o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

R⁶ es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y

uno o los dos de R⁷ y R⁸ es -(C=O)-R^d; -(O=P(OR^g))₂; -S(=O)₂OR^g; o un mono-, di- o tripéptido,

en la que

30 R^d es alquilo, alcoxi, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterocicliclilo, -(CH₂)_p-C(=O)-R^e, -(CH=CH)-C(=O)-R^e, o -CH(NH₂)-R^f;

en la que

35 R^e es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo o heterocicliclilo;

p es 2 o 3;

R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, guanidinilalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo; y

40 R^g es hidrógeno, alquilo, un ion de un metal alcalino o un ion de un metal alcalinotérreo;

con la condición de que cuando R¹ es isopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi y R⁴ es metilo o metoxi, entonces R^d no es metilo.

45 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de uso de los compuestos, y métodos de preparación de los compuestos.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta Solicitud, incluidas la memoria descriptiva y reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

50 "Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio del receptor.

"Alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado, que consiste exclusivamente en

55 átomos de carbono e hidrógeno, que tiene entre uno y 12 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, y dodecilo.

"Alqueno" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, y propenilo.

60 "Alquino" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, y propinilo.

65 "Alquino" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, y propinilo.

"Alquileno" significa un radical hidrocarbonado saturado lineal divalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado ramificado divalente de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, y pentileno.

5 "Alcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo como se define en este documento. Ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, e isopropoxi.

10 "Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula R^a-O-R^b , en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno como se define en este documento. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alcoxialcoxialquilo" significa un grupo de la fórmula -R-O-R'-O-R" en la que R y R' cada uno son alquileno y R" es alquilo como se define en este documento.

15 "Alquilcarboniloxialquilo" significa un grupo de la fórmula -R-O-C(O)-R' en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en este documento.

"Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo como se define en este documento.

20 "Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es -SO₂- y R" es alquilo como se define en este documento.

25 "Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R"-R"" en la que R' es alquileno, R" es -SO₂- y R"" es alquilo como se define en este documento.

"Alquilamino" significa un resto de la fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en este documento.

30 "Alcoxiamino" significa un resto de la fórmula -NR-OR' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en este documento.

"Alquilsulfanilo" significa un resto de la fórmula -SR en la que R es alquilo como se define en este documento.

35 "Ion de metal alcalino" significa un ion monovalente de un metal del grupo IA tal como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio, preferentemente sodio o potasio.

"Ion de metal alcalinotérreo" significa un ion divalente de un metal del grupo IIA tal como berilio, magnesio, calcio, estroncio o bario, preferentemente magnesio o calcio.

40 "Amino" significa un grupo -NR'R" en la que R' y R" cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo. "Amino" como se usa en este documento engloba de esta forma "alquilamino" y "dialquilamino".

45 "Alquilaminoalquilo" significa un grupo -R-NHR' en la que R es alquileno y R' es alquilo. Alquilaminoalquilo incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, y etilaminoetilo.

50 "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo -R-NR'R" en la que R es alquileno y R' y R" son alquilo como se define en este documento. Dialquilaminoalquilo incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, y N-metil-N-etilaminoetilo.

"Aminoalquilo" significa un grupo -R-R' en la que R' es amino y R es alquileno como se define en este documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, y 2-aminopropilo. El resto amino de "aminoalquilo" puede estar sustituido una o dos veces por alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, y etilaminoetilo.

55 "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, y N-metil-N-etilaminoetilo.

"Aminoalcoxi" significa un grupo -OR-R' en la que R' es amino y R es alquileno como se define en este documento.

60 "Alquilsulfonilamido" significa un resto de la fórmula -NR'SO₂-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-O-C(O)-NR'R" en la que R es alquileno y R', R" cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo como se define en este documento.

65 "Aminosulfonilo" significa un grupo -SO₂-NR'R" en la que R' y R" cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo. "Aminosulfonilo" como se usa en este documento engloba de esta forma "alquilaminosulfonilo" y "dialquilaminosulfonilo".

"Alquilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es alquileo como se define en este documento.

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio del receptor.

"Arilo" significa un resto hidrocarbonado cíclico aromático monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento. Ejemplos de restos arilo incluyen fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxacinilo, benzoxacinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperacino, benzopirrolidinilo, benzomorfolino, metilendioxifenilo, y etilendioxifenilo, incluidos sus derivados parcialmente hidrogenados.

"Aralalquilo" y "aralquilo", que se pueden usar indistintamente, significan un radical -R^aR^b en la que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se define en este documento; por ejemplo, fenilalquilo tales como bencilo, feniletilo, y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo, son ejemplos de aralalquilo.

"Aralalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es arilo como se define en este documento.

"Arisulfonilo" significa un grupo de la fórmula -SO₂-R en la que R es arilo como se define en este documento.

"Arioxi" significa un grupo de la fórmula -O-R en la que R es arilo como se define en este documento.

"Aralquilo" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es arilo como se define en este documento.

"Cianoalquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R'', en la que R' es alquileo como se define en este documento y R'' es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, incluidos sus derivados parcialmente insaturados.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R'', en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define en este documento.

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define en este documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OR^a, -NR^bR^c, y -S(O)_nR^d (en la que n es un número entero entre 0 y 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en la que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilamino-sulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, y metilaminosulfonilpropilo.

"Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, con el resto de átomos en el anillo que son C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo estará sobre un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento. Ejemplos de restos heteroarilo incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalino, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, y acridinilo opcionalmente sustituidos, incluidos sus derivados parcialmente hidrogenados.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo de la fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en este documento.

"Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de la fórmula -SO₂-R en la que R es heteroarilo como se define en este documento.

"Heteroariloxi" significa un grupo de la fórmula -O-R en la que R es heteroarilo como se define en este documento.

"Heteroaralquilo" significa un grupo de la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en este documento.

5 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que se pueden usar indistintamente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

10 "Haloalquilo" significa alquilo como se define en este documento en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por halógenos iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilos incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃).

15 "Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo como se define en este documento. Un ejemplo de haloalcoxi es difluorometoxi.

"Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo en el anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos restantes en el anillo forman un grupo alquileo.

20 "Heterociclilo" significa un resto monovalente saturado, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento. Ejemplos de restos heterociclilo incluyen piperidinilo, piperacínilo, homopiperacínilo, azepínilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, y tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos.

30 "Heterociclilalquilo" significa un resto de la fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en este documento.

"Heterocicliloxi" significa un resto de la fórmula -OR en la que R es heterociclilo como se define en este documento.

35 "Heterociclilalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en este documento.

"Hidroxi-alcoxi" significa un resto de la fórmula -OR en la que R es hidroxialquilo como se define en este documento.

40 "Hidroxi-alquilamino" significa un resto de la fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define en este documento.

"Hidroxi-alquilaminoalquilo" significa un resto de la fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxialquilo como se define en este documento.

45 "Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de la fórmula -R-(CO)-OH en la que R es alquileo como se define en este documento.

"Hidroxi-alquiloalcoxi" o "hidroxi-alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-C(O)-O-R-OH en el que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

50 "Hidroxi-alquilo" significa un resto alquilo como se define en este documento, sustituido por uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, a condición de que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

55 "Hidroxicicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se define en este documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han sustituido por un sustituyente hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen 2-, 3-, y 4-hidroxiciclohexilo.

60 "Urea" o "ureido" significa un grupo de la fórmula -NR'-C(O)-NR"R" en la que R', R" y R" cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carbamato" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-NR'R" en la que R' y R" cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo.

65 "Carboxi" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-OH.

"Sulfonamido" significa un grupo de la fórmula $-SO_2-NR'R''$ en la que R', R'' y R''' cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo.

5 "Péptido" significa una amida derivada de dos o más aminoácidos por combinación del grupo amino de un ácido con el grupo carboxilo. "Monopéptido" significa un aminoácido individual, "dipéptido" significa un compuesto amida que comprende dos aminoácidos, "tripéptido" significa un compuesto amida que comprende tres aminoácidos, etc. El C-termino de un "péptido" puede estar unido a otro resto a través de una función éster.

10 "Opcionalmente sustituido", cuando se usa junto con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterocicliilo", significa un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicliilo que está opcionalmente sustituido de forma independiente por uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo (incluyendo hidroxialquilo), halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, $-COR$ (en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n.COOR$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o $-(CR'R'')_n.CONR^aR^b$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

20 "Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo que se puede desplazar en condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupo salientes incluyen halógeno, alcano- o arilensulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi, y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, y aciloxi.

25 "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonista, y antagonista, como se define en este documento.

30 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación puede, pero no es necesario que se produzca, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no.

"Enfermedad" y "estado patológico" significan cualquier enfermedad, dolencia, síntoma, trastorno o indicación.

35 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción junto con la que se describe, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ter-butanol, dioxano, y piridina. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

40 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica, y tampoco es deseable biológicamente o de otra forma e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario y humano.

45 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en este documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen:

50 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido trimetilacético; o

55 sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de un metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

65 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en este documento, de la misma sal de adición de ácido.

Los términos "pro-fármaco" y "profármaco", que pueden utilizarse indistintamente en el presente documento, se refieren a cualquier compuesto que libere un fármaco parental activo de acuerdo con la fórmula I *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de fórmula I se preparan modificando uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I de tal manera que la(s) modificación(es) se pueda(n) escindir *in vivo* para liberar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en la que un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo en un compuesto de Fórmula I está unido a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o grupo sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato, y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de fórmula I, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de Fórmula I, véase Bundegaard "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

"Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido asociado convencionalmente a éste en química sintética. Ciertos procesos de esta invención dependen de grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/u oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y ter-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá cómo elegir un grupo en función de la facilidad para su eliminación y de su capacidad para soportar las siguientes reacciones.

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, esa combinación que es capaz de formar uno o más hidratos.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mamíferos incluidos los seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluidos roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Ejemplos de no mamíferos incluyen aves. El término "sujeto" no denota edad o sexo particular.

"Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" que se utilizan indistintamente con "síntomas del tracto urinario" se refiere a cambios patológicos en el tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

"Estados patológicos asociados al tracto urinario" o "estados patológicos del tracto urinario" o "uropatía" que se utilizan indistintamente con "síntomas del tracto urinario" se refieren a cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o de su inervación que provoca un almacenamiento o vaciamiento urinario desordenados. Los síntomas del tracto urinario incluyen vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de salida, e hipersensibilidad pélvica.

"Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), e inestabilidad del detrusor.

"Obstrucción de la salida" incluye hipertrofia prostática benigna (HPB), enfermedad de estenosis uretral, tumores, caudales bajos, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.

"Insuficiencia de la salida" incluye hiperactividad uretral, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia mixta, e incontinencia de esfuerzo.

"Hipersensibilidad pélvica" incluye dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia y vejiga hiperactiva.

"Trastorno o enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.

"Trastorno o enfermedad gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere a síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con predominio de diarrea, y dolor asociado a distensión GI.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para producir ese tratamiento para el estado patológico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado patológico que se esté tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, la valoración del profesional médico o veterinario que atiende, y otros factores.

10 Los términos "aquellos definidos anteriormente" y "los que se definen en este documento" cuando se hace referencia a una variable, incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y las más preferidas, si las hubiera.

15 "Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye:

(i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado patológico, pero que todavía no ha experimentado o haya dado muestras de síntomas del estado patológico.

20 (ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

25 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto deseado y/o indicado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

30 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computarizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en este documento se prepararon utilizando ISIS' versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando exista un centro quiral en una estructura pero no se muestre estereoquímica específica para el centro quiral, la estructura incluye ambos enantiómeros asociados a la estructura quiral.

40 La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 11/071.555 presentada el 3 de marzo de 2005, describe moduladores altamente eficaces de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} y que son útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias mediadas por P2X₃ y P2X_{2/3}. Esta invención proporciona compuestos profármacos de estos moduladores de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} que permiten alcanzar mayores niveles de principio activo en sangre para regímenes de dosificación más eficaces en el tratamiento de enfermedades mediadas por P2X₃ y P2X_{2/3}. Los compuestos profármacos de la invención sorprendentemente muestran propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre los compuestos parentales.

En muchas realizaciones de fórmula I, X es -O- o -CH₂-.

50 En muchas realizaciones de fórmula I, D está ausente.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo. En dichas realizaciones R¹ puede ser isopropilo, yodo o etinilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es hidrógeno.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano, o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, heteroarilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ y R⁴ cada uno es independientemente halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo heteroarilo o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alcoxi y R⁴ es halo, alquilsulfonilo, heteroarilo o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula I, cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi o -CH(NH₂)-R^f.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo. Heteroarilos preferidos en dichas realizaciones incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo o furanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heteroarilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo y R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano, o -C≡C-R^a.

35 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, y R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano; o -C≡C-R^a.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano; o -C≡C-R^a, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo, alcoxi o -CH(NH₂)-R^f.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

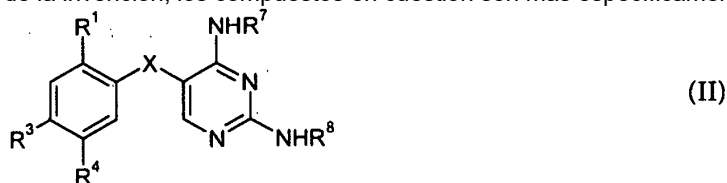
En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O, R¹ es isopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O, R¹ es isopropilo, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es O, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ es alcoxi, R⁴ es halo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos en cuestión son más específicamente de fórmula II



60

en la que X, R¹, R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son como se define en este documento.

En muchas realizaciones de fórmula II, X es -O- o -CH₂-. En algunas de esas realizaciones, X es -O-.

5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo. En dichas realizaciones R¹ puede ser isopropilo, yodo o etinilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano; o -C≡C-R^a.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, heteroarilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ y R⁴ cada uno es independientemente halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo heteroarilo o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es alcoxi y R⁴ es halo, alquilsulfonilo, heteroarilo o -C≡C-R^a.

20 En ciertas realizaciones de fórmula II, cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi o -CH(NH₂)-R^f.

En ciertas realizaciones de fórmula II, cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ y R⁸ son R⁹, cada R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O o -CH₂- y R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo y R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano, o -C≡C-R^a.

35 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, y R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano, o -C≡C-R^a.

40 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano; o -C≡C-R^a, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

45 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es O, R¹ es isopropilo, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.

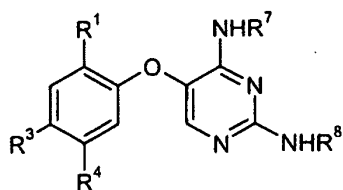
En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heteroarilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.
En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heterociclilo.

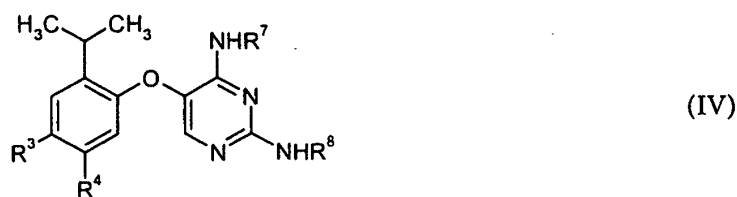
60 En ciertas realizaciones los compuestos de la invención son de fórmula III



(III)

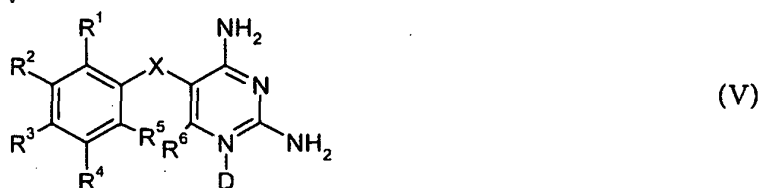
en la que R¹, R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son como se define en este documento.

- 5 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo. En dichas realizaciones R¹ puede ser isopropilo, yodo o etinilo. Preferentemente, R¹ es isopropilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano; o -C≡C-R^a.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, heteroarilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ y R⁴ cada uno es independientemente halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo heteroarilo o -C≡C-R^a.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es alcoxi y R⁴ es halo, alquilsulfonilo, heteroarilo o -C≡C-R^a. En ciertas realizaciones de fórmula III, cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi o -CH(NH₂)-R^f.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula III, cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^a es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ y R⁸ son R⁹, cada R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo y R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano, o -C≡C-R^a.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, y R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano, o -C≡C-R^a.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, R⁴ es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano, o -C≡C-R^a, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es isopropilo, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es isopropilo, R³ es metoxi, R⁴ es yodo o -C≡CH, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo. En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heteroarilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heteroarilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ es hidrógeno, R⁸ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁸ es hidrógeno, R⁷ es R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y R^d es heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁷ y R⁸ son R⁹, R⁹ es -(C=O)-R^d, y cada R^d es heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de la invención los compuestos en cuestión son de fórmula IV



en la que R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son como se define en este documento.

- 5 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 y R^4 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano; o $-C\equiv C-R^a$.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 y R^9 cada uno es independientemente hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, heteroarilo, alquilsulfonilo o $-C\equiv C-R^a$.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 y R^4 cada uno es independientemente halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo heteroarilo o $-C\equiv C-R^a$.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 es alcoxi y R^4 es halo, alquilsulfonilo, heteroarilo o $-C\equiv C-R^a$.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 es metoxi y R^4 es yodo.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi o $-CH(NH_2)-R^f$.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula IV, cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 es hidrógeno, R^8 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^8 es hidrógeno, R^7 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es alquilo o alcoxi.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 y R^8 son $-(C=O)-R^d$, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, y R^4 es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano, o $-C\equiv C-R^a$.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 es hidrógeno, halo, alcoxi, hidroxilo o haloalcoxi, R^4 es halo, heteroarilo, alquilsulfonilo, ciano, o $-C\equiv C-R^a$, uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y cada R^d es independientemente alquilo o alcoxi.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^3 es metoxi, R^4 es yodo o $-C=CH$, uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y cada R^d es independientemente alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 es hidrógeno, R^8 es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es heteroarilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^8 es hidrógeno, R^7 es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es heteroarilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 y R^8 son R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y cada R^d es heteroarilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 es hidrógeno, R^8 es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es heterociclilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^8 es hidrógeno, R^7 es R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y R^d es heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula IV, R^7 y R^8 son R^9 , R^9 es $-(C=O)-R^d$, y cada R^d es heterociclilo.
- 50 La invención también proporciona un método de uso de un compuesto de fórmula I como profármaco para un compuesto de fórmula V



en la que D, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define en este documento, el método que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 En la que cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, o R^h es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo que preferentemente es alquilo inferior, es decir, alquilo C₁-C₆, y más preferentemente alquilo C₁-C₄.

10 En realizaciones de la invención en las que R^d es heterociclilo, heterociclilos preferidos incluyen tetrahidropirano, piperidinilo, piperacino, morfolinilo, pirrolidinilo y tetrahidrofuranilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Heterociclilos particularmente preferidos incluyen tetrahidropiran-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(N,N-dimetil)-piperidin-1-ilo, 1-acetil-pirrolidin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 4-metil-piperacino-1-ilo, y 1-acetil-piperidin-4-ilo.

15 En realizaciones de la invención en las que R^d es heteroarilo, heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo o furanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Heteroarilos particularmente preferidos incluyen piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, imidazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-2-ilo y furan-2-ilo.

20 En realizaciones en las que R^a es heteroarilo o R^a es heteroarilo, dicho heteroarilo preferentemente es tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En dichas realizaciones R⁴ y R^a pueden ser heteroarilo seleccionado entre tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido. En otras de esas realizaciones, R⁴ y R^a pueden ser heteroarilo seleccionado entre tienilo, imidazolilo y oxazolilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido.

25 La invención también proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad mediada por un antagonista del receptor P2X₃, un antagonista del receptor P2X_{3/3}, o ambos, el método que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (VIII). La enfermedad puede ser enfermedad genitourinaria o enfermedad del tracto urinario. En otros casos la enfermedad puede ser una enfermedad asociada al dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: reducción de la capacidad de la vejiga; micción frecuente; incontinencia de urgencia; incontinencia de esfuerzo; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; síndrome de dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad idiopática de la vejiga. La enfermedad asociada al dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o dolor de cabeza; lesión del nervio; neuritis; neuralgias; envenenamiento; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor por cáncer; infección viral, parasitaria o bacteriana; lesiones postraumáticas; o dolor asociado al síndrome del intestino irritable. La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, tal como trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma o broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal (GI) tal como síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con predominio de diarrea, dolor asociado a distensión gastrointestinal.

En la tabla 1 se muestran compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención.

45

TABLA 1

| N.º | Nombre (Autonom™) | Pf (°C)/M+H |
|-----|--|-------------|
| 1 | 2-amino-N-[4-amino-(4-metoxi-fenoxi 5-yodo-2-isopropil)-pirimidin-2-il]-3-metil-butiramida | 500 |
| 2 | Ácido N-[pirimidin-2-il 4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)] succinámico | 501 |
| 3 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-3-metil-butiramida | 485 |
| 4 | Ácido [4-amino-5-il-2-pirimidin (5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)]-amida pentanoico | 485 |
| 5 | Ácido [5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-pentanoilamino-pirimidin-2-il]-amida pentanoico | 569 |
| 6 | N-[5-(5-Yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-(3-metilbutirilamino)-pirimidin-2-il]-3-metil-butiramida | 569 |
| 7 | N-[5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-isobutirilo-amino-pirimidin-2-il]-isobutiramida | 541 |
| 8 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida | 471 |
| 9 | N-[4-butirilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida | 541 |
| 10 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida | 471 |

ES 2 562 056 T3

| N.º | Nombre (Autonom™) | Pf (°C)/M+H |
|-----|---|------------------------|
| 11 | Éster etílico del ácido [2-etoxicarbonilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi) pirimidin-4-il] carbámico | 545 |
| 12 | Éster etílico del ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi-pirimidin-2-il)] carbámico | 473 |
| 13 | N-[4-acetilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida | 485 |
| 14 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida | 192,0-194,1 °C |
| 15 | N-[4-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida | 205,1-206,8 °C |
| 16 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il] nicotinamida | 506 |
| 17 | N-[2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzamida | 505 |
| 18 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida | 585 |
| 19 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-benzamida | 213,0-213,9 °C |
| 20 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida pirazin-2-carboxílico | Desde 221 hasta 223 °C |
| 21 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida pirazin-2-carboxílico | 232-234 °C |
| 22 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 5-metil-pirazin-2-carboxílico | 235-238 °C |
| 23 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 5-metil-pirazin-2-carboxílico | 521 |
| 24 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida piridin-2-carboxílico | 506 |
| 25 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida piridin-2-carboxílico | 506 |
| 26 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il] isonicotinamida | 506 |
| 27 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida tetrahidro-piran-4-carboxílico | 140-145°C |
| 28 | Éster isobutílico del ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi-pirimidin-2-il)] carbámico | 205-207 °C |
| 29 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-piridin-3-il-acetamida | 175,0-176,5 °C |
| 30 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida piridazin-4-carboxílico | 204,9-206,6 °C |
| 31 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico | 508 |
| 32 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 3H-imidazol-4-carboxílico | 595 |
| 33 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 3H-imidazol-4-carboxílico | 595 |
| 34 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 1-metil-piperidin-4-carboxílico | 526 |
| 35 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 1-metil-piperidin-4-carboxílico | 526 |
| 36 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida morfolin-4-carboxílico | 514 |
| 37 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida bis-morfolina-4-carboxílico | 627 |
| 38 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida pirrolidin-2-carboxílico | 498 |
| 39 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-metoxi-acetamida | 155-156 °C |
| 40 | N-[2-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-butiramida | 163,0-164,3 °C |
| 41 | N-[4-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida | 169,0-171,1 °C |
| 42 | N-[2-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-3,3-dimetil-butiramida | 98,0-100,0 °C |
| 43 | N-[4-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-3,3-dimetil-butiramida | 131,5-133,5 °C |
| 44 | N-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-2,2-dimetil-propionamida | 100,1-103,7 °C |
| 45 | N-[2-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-benzamida | 403 |
| 46 | N-[4-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-benzamida | 171,9-173,3 °C |
| 47 | Ácido [2-amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico | 72,2-82,3 °C |

ES 2 562 056 T3

| N.º | Nombre (Autonom™) | Pf (°C)/M+H |
|-----|--|----------------|
| 48 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-(2-metoxi-etoxi) acetamida | 144,0-145,9 °C |
| 49 | N-[2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-2-(2-metoxi-etoxi) acetamida | 173,0-174,3 °C |
| 50 | éster metílico del ácido [2-(2-acetoxi-acetilamino)-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-ilcarbamoil] acético | 143-148 °C |
| 51 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida | 173,0-175,5 °C |
| 52 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-metil-butiramida | 191,1-193,3 °C |
| 53 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida furan-2-carboxílico | 202-205 °C |
| 54 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida furan-2-carboxílico | 180-183 °C |
| 55 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida | 131,5-133,5 °C |
| 56 | N-[2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-2,2-dimetil-propionamida | 98,0-100,0 °C |
| 57 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 3H-imidazol-4-carboxílico | 260-263 °C |
| 58 | Éster metílico del ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilcarbamoil] acético | 209-210 °C |
| 59 | Éster 1-metílico del ácido 1-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilcarbamoil] acético | 158-160°C |
| 60 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida piperidin-1-carboxílico | 195,0-196,0 °C |
| 61 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-butiramida | 181,0-182,3 °C |
| 62 | N-[2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-2,2-dimetil-butiramida | 161,0-163,3 °C |
| 63 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-hidroxi-2-metil-propionamida | 487 |
| 64 | N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2-hidroxi-acetamida | 169-170 °C |
| 65 | 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida | 150,0-152,5 °C |
| 66 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida tetrahidro-furan-2-carboxílico | 220-222 °C |
| 67 | Ácido [5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-2-(5-metoxi-pentanoilamino)-pirimidin-4-il]-amida tetrahidro-furan-2-carboxílico | 146-147 °C |
| 68 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 4-acetil-ciclohexanocarboxílico | 191-192 °C |
| 69 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida tetrahidro-furan-2-carboxílico | 499 |
| 70 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-fenoxi-inetoxi)-pirimidin-4-il]-amida bis-1-acetil-piperidin-4-carboxílico | 146-150 °C |
| 71 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 2-amino-3-metil-pentanoico | 116,0-118,3 °C |
| 72 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 2-amino-3-metil-pentanoico | 97,8-101,9 °C |
| 73 | Ácido [2-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida 1-acetil-piperidin-4-carboxílico | 143-145 °C |
| 74 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 2-amino-3,4-dimetil-pentanoico | 101,9-106,9 °C |
| 75 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 4-metil-piperidin-1-carboxílico | 526 |
| 76 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-iso-propil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 4-metil-piperazina-1-carboxílico | 527 |
| 77 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico | 178,2-180,0 °C |
| 78 | Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-fenoxi-metoacil)-pirimidin-2-il]-amida 4-dimetilamino-piperidin-1-carboxílico | 179,0-181,6 °C |

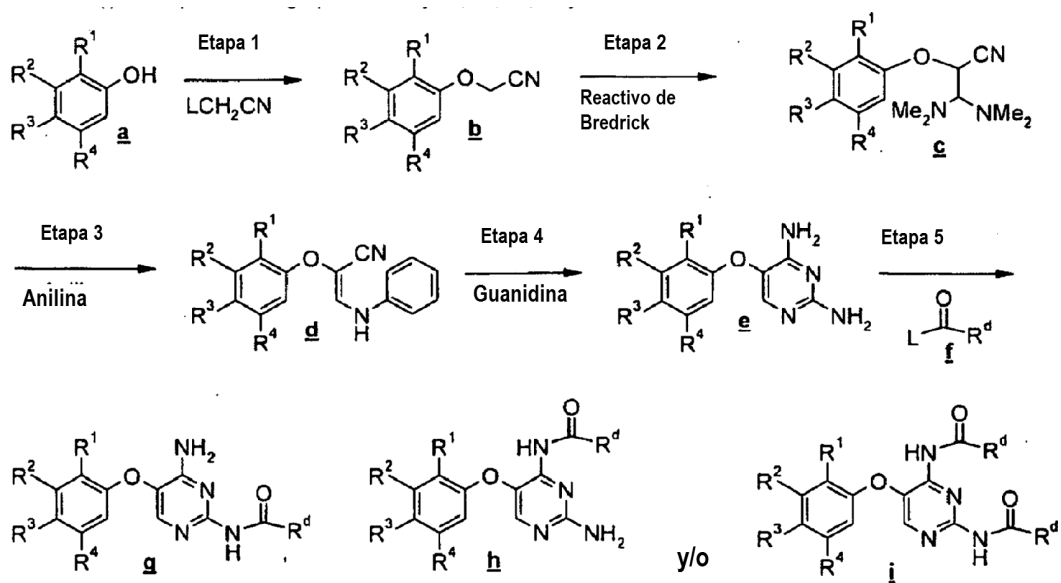
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos representados en los esquemas sintéticos de reacción ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos en general están disponibles en proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Supplementals; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas sintéticos de reacción son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden introducir diversas modificaciones a estos esquemas sintéticos de reacción y se le ocurrirán al experto en la materia haciendo referencia a la divulgación contenida en esta Solicitud.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas sintéticos de reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento preferentemente se realizan en una atmósfera inerte a presión atmosférica y a una temperatura de reacción que oscila entre -78°C aproximadamente y 150°C aproximadamente, más preferentemente entre 0°C aproximadamente y 125°C aproximadamente, y lo más preferente y convenientemente a temperatura ambiente aproximadamente, por ejemplo, a 20°C aproximadamente.

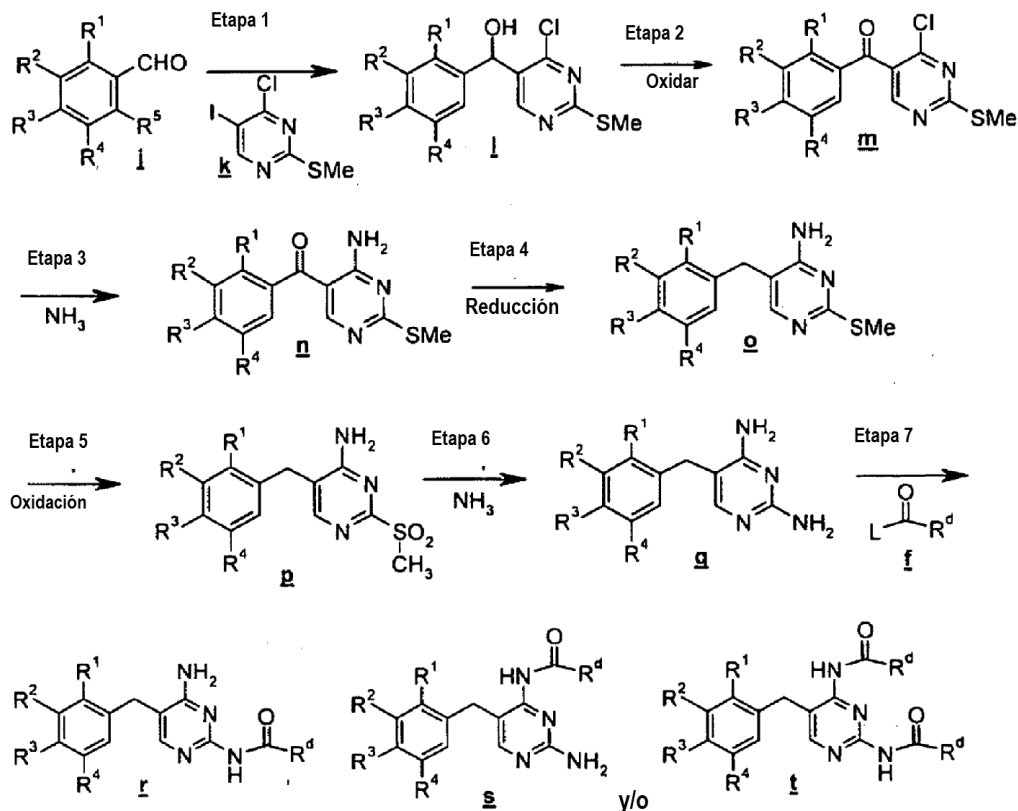
El Esquema A siguiente ilustra un procedimiento sintético que se puede usar para preparar compuestos específicos de fórmula (I) en la que L es un grupo saliente y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^d son como se define en este documento.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el fenol a se somete a una O-alkilación mediante reacción con un reactivo de acetonitrilo para formar el éter ciano compuesto b. El compuesto b se trata con el reactivo de Bredrick (t-butoxibis(dimetilamino)metano) en la etapa 2 para formar el compuesto de bisdimetilamino c. En la etapa 3 el compuesto c se hace reaccionar con anilina para proporcionar el compuesto de anilina d. A continuación, el compuesto d se somete a reacción con guanidina en la etapa 4 para proporcionar la diamino fenoxi pirimidina e. El compuesto e, en la etapa 5, se trata con reactivo acilante f para proporcionar la diaminopirimidina g, h y/o i, que son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención. El reactivo f puede ser, por ejemplo, un cloruro de ácido u otro haluro de ácido, o un anhídrido. Cuando en la etapa 5 se utilizan dos o más equivalentes de reactivo f, se puede formar el compuesto diacilado i. Cuando solo se utiliza un único equivalente de reactivo f y R^1 es un grupo voluminoso tal como isopropilo, en la etapa 5 se puede formar predominantemente el compuesto g. Como alternativa, se puede preparar el compuesto de diacilo i por acilación adicional del compuesto monoacilado g o h. En ciertas realizaciones no se necesita aislar los compuestos c y/o d puesto que las etapas de reacción se pueden llevar a cabo en un solo recipiente de reacción.

El Esquema B a continuación ilustra otro procedimiento sintético que se puede usar para preparar compuestos específicos de fórmula (I) en la que L es un grupo saliente y R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.



ESQUEMA B

5

En la etapa 1 del Esquema B, el benzaldehído j se alquila con el reactivo de Grignard derivado de la 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina k o como yodopirimidina para proporcionar una alfa-hidroxi bencil pirimidina l. La yodopirimidina utilizada en esta etapa se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito por Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 34 1986, p. 2719. En el mercado hay disponibles numerosos benzaldehídos sustituidos o se preparan fácilmente mediante técnicas muy conocidas por los expertos en la materia. En algunos casos, se puede utilizar un "aldehído enmascarado", tal como una imina o oxazolona, para permitir la introducción de funcionalidades deseadas al benzaldehído i, después de lo cual el aldehído enmascarado se desprotege para proporcionar el grupo aldehído libre.

15

En la etapa 2, la alfa-hidroxi bencil pirimidina l se oxida para proporcionar el compuesto de cetona m. En la etapa 3, una primera aminación por reacción de amoníaco con el compuesto de cetona m da el compuesto de aminopirimidina fenona n. En la etapa 4 el grupo carbonilo del compuesto n se reduce a un grupo metileno para proporcionar el compuesto de bencil aminopirimidina o. En la etapa 5, una oxidación del azufre sobre el compuesto o produce el compuesto de metanosulfonilo p. En la etapa 6 se produce una segunda aminación en la que la aminometanosulfonilbencilpirimidina p se trata con amoníaco para desplazar el grupo metanosulfonilo y proporcionar diaminobencilpirimidina q. La diaminobencilpirimidina q se somete a acilación en la etapa 7 para dar los compuestos mono y/o di-acilados r, s, y/o t. Como se ha indicado anteriormente, el uso de dos o más equivalentes de reactivo f en la etapa 5 puede proporcionar el compuesto diacilado s, mientras que un único equivalente de reactivo f en presencia de un grupo R¹ voluminoso puede proporcionar predominantemente el compuesto monoacilado r.

25

En el procedimiento anterior son posibles numerosas variaciones y se les ocurrirán a los expertos en la materia tras revisar esta descripción. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en la sección de Ejemplos a continuación.

30

Los compuestos de la invención se pueden usar como profármacos para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, dolencias y trastornos genitourinarios, incluyendo estados patológicos del tracto urinario asociados a la obstrucción de la salida de la vejiga y dolencias de incontinencia urinaria tales como reducción de la capacidad de la vejiga, frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga,

hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

5 Se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y dolencias asociadas al dolor de una amplia variedad de causas, incluyendo dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado a trastornos funcionales del intestino tal como el síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma y broncoespasmo.

15 Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con predominio de diarrea, y dolor asociado a distensión GI.

20 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros principios terapéuticos y/o profilácticos.

25 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados normalmente son de 1-500 mg al día, preferentemente de 1 a 100 mg al día, y lo más preferentemente de 1 a 30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación para la cual se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del facultativo involucrado. Un experto en materia de tratar dichas enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y en la divulgación de esta aplicación, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada. El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la materia apreciará que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas que incluyen las adecuadas para la administración por vía oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración en general es por vía oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción.

45 Se puede preparar un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos, o diluyentes convencionales, en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender principios convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para su administración por vía rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de principio activo o, más ampliamente, de 0,01 aproximadamente a cien (100) miligramos aproximadamente, por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

55 Los compuestos de la invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño

5 deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente uno (1) hasta aproximadamente el setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, y manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está asociado al mismo. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para su administración por vía oral.

10 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que están destinadas a su conversión poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las soluciones acuosas se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión muy conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, y agentes solubilizantes.

25 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, bolo de inyección o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución para su constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

35 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes espesantes, agentes colorantes, o agentes de suspensión. Las formulaciones adecuadas para su administración por vía tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

45 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

50 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración por vía vaginal. En la técnica se conocen, por ser apropiados, los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que además del principio activo contienen dichos vehículos.

55 Los compuestos se pueden formular para su administración por vía nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto lo puede conseguir el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto se puede conseguir, por ejemplo mediante una bomba de pulverización dosificadora de atomización.

60 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración en aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluye la administración por vía intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) μm o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol convenientemente también puede contener un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar

mediante una válvula dosificadora. Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases tipo ampollas a partir de la cual se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de administración transdérmicos están unidos frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente están en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase que contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser ella misma una cápsula, comprimido, saquito, o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Ejemplos

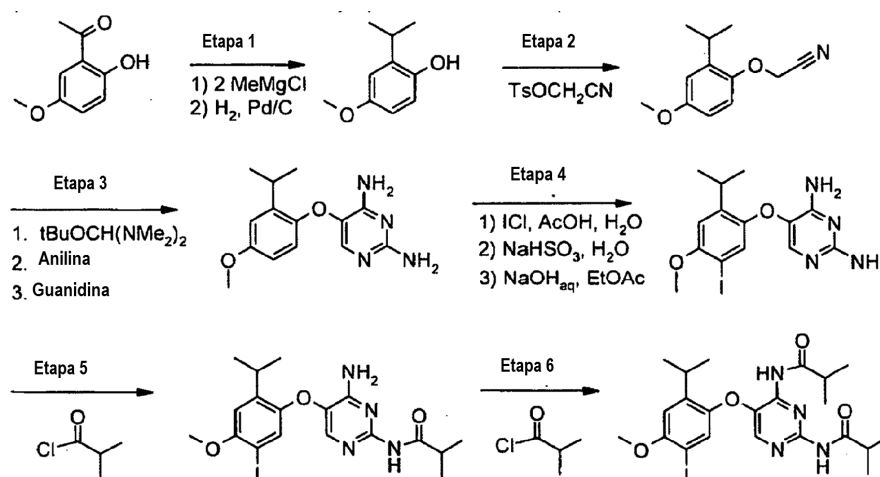
Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para que los expertos en la materia entiendan más claramente y pongan en práctica la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) están en grados centígrados (°C). Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos que se habían añadido inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

En los Ejemplos se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: DCM: diclorometano; DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; GC: cromatografía de gases; HMPA: hexametilfosforamida; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; NMP: N-metilpirrolidinona; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; LDA: diisopropilamina de litio; TLC: cromatografía de capa fina; TA: temperatura ambiente; min: minutos

Ejemplo 1: N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida y N-[5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-isobutirilamino-pirimidin-2-il]-isobutiramida

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se describe en el Esquema C.

**ESQUEMA C****Etapa 1 2-isopropil-4-metoxi-fenol**

- 5 A una solución enfriada de 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (10,0 g) en 80 ml de THF se le añadió gradualmente 46,4 g de solución 3 M de MeMgCl en THF a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no supera 25 °C. Después de la adición de la solución de MeMgCl, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. A la solución agitada a continuación se le añadió el 10 % de paladio sobre carbono (1,02 g, 50 % húmedo en agua) suspendido en 4 ml de THF. La mezcla de reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno a 35 kPa y se aplicó enfriamiento para mantener una temperatura de 25 °C aproximadamente. A la mezcla enfriada se le añadió gradualmente HCl concentrado (20 ml) mientras se mantiene la temperatura de reacción a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas, después se trató con 45 ml de agua y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar el catalizador suspendido. La pasta del filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado combinado se separó. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se concentró a presión reducida para dar 10,4 g de 2-isopropil-4-metoxi-fenol, MS (M + H) = 167. Este producto se disolvió en 2-butanona (20,4 g) y la solución en bruto se emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2 (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

- 20 Una suspensión agitada de cianometil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (13,0 g), carbonato de potasio (13,0 g) y 2-isopropil-4-metoxifenol (9,57 g) en 85 ml de 2-butanona se calentó a 55-60 °C durante 4 días, y a continuación se calentó a reflujo durante 18 horas. La suspensión resultante se enfrió y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en tolueno. La solución de tolueno se extrajo con KOH 1 N, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 20,6 g de una solución 1:1 (en peso) de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)acetonitrilo en tolueno, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una alícuota (0,967 g) de esta solución se concentró hasta sequedad para dar 0,509 g de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo, MS (M + H) = 206.

Etapa 3 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

- 30 Una solución 1:1 (en peso) de tolueno y (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (10,6 g del compuesto de nitrilo) se concentró a presión reducida y el residuo se trató con 10,8 g de ter-butoxibis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredrick). La mezcla resultante se disolvió en 22 ml de DMF y la solución se calentó a 110 °C durante 2 horas. La solución de DMF se enfrió y se transfirió a 14,7 g de clorhidrato de anilina. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 22 horas, a continuación se enfrió, se diluyó con 25 ml de tolueno, y a continuación con 70 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida. El residuo se transfirió a 25 ml de DMF, y la solución de DMF se transfirió a 6,01 g de carbonato de guanidina. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 3 días, a continuación se enfrió, se diluyó con 10 ml de EtOAc, y a continuación volvió a calentarse a 60 °C. Se añadió agua (75,1 ml) y la mezcla resultante se dejó enfriar a TA. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y se secó al vacío a 50 °C para dar 9,62 g de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina, pf 170-171 °C, MS (M + H) = 275.

Etapa 4 5-(5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

- 45 A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (6,50 g) en ml de ácido acético glacial se le añadió una solución de 9,205 g de ICl (monocloruro de yodo) en 8 ml de ácido acético, realizando la adición a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla resultante no exceda de 24 °C. Se añadió agua (11,0 ml) y la mezcla

resultante se agitó a 25 °C durante 42 horas. El exceso de ICl se descompuso mediante la adición de una solución acuosa de bisulfito de sodio (3,5 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera de 20 °C. Se añadió agua (40 ml), y el precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar 8,86 g de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina en bruto. Una suspensión del producto en bruto en 90 ml de agua se basificó por adición de NaOH al 50 %, y la solución resultante se extrajo en EtOAc caliente. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y el EtOAc se reemplazó por isopropanol mediante destilación. A la solución de isopropanol caliente se le añadió 3,4 ml de HCl 6 N y la mezcla resultante se enfrió lentamente a 15 °C. Los cristales de la sal de HCl resultante se aislaron por filtración, se lavaron con isopropanol, y se secaron al vacío a 70 °C para dar 6,08 g (58,8 %) de la sal de clorhidrato de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina, pf = 262,0-263,0 °C, MS (M + H) = 401.

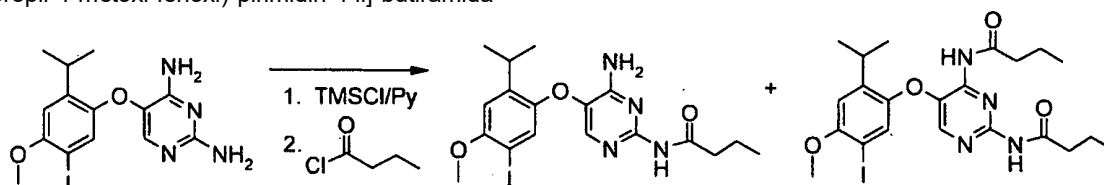
Etapa 5 N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida

A 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1 g, 2,50 mmol), disuelto en THF anhidro, se le añadió TEA (0,38 ml, 2,75 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,29 ml, 2,75 mmol). Después de agitar 30 min, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), y la capa de DCM se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 96/4/0,1 de DCM/metanol/hidróxido de amonio dio 634 mg (54 %) de N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida en forma de sólido amarillo pálido, MS (M + H) = 471.

Etapa 6 N-[5-(2-yodo-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-isobutirilamino-pirimidin-2-il]-isobutiramida

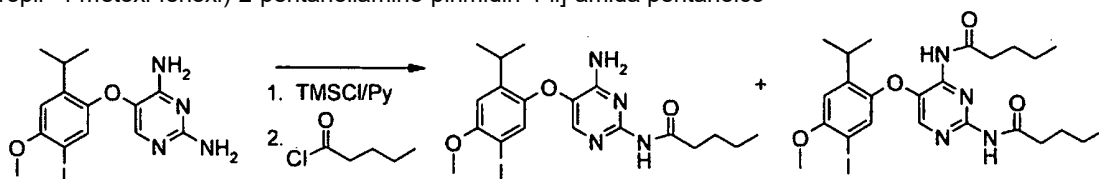
A N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida (386 mg, 0,82 mmol), disuelta en THF anhidro, se le añadió TEA (0,13 ml, 0,90 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,09 ml, 0,90 mmol). Después de agitar una hora, la reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en DCM (50 ml), y la capa de DCM se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La purificación por placas de TLC preparatoria (98/2/0,5 de DCM/metanol/hidróxido amónico) dio 96 mg (22 %) de N-[5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-4-isobutirilamino-pirimidin-2-il]-isobutiramida en forma de sólido blanco, MS (M + H) = 541.

Ejemplo 2: N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida y N-[2-butirilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-butiramida



A una solución de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,0 g, 2,5 mmol) en DCM (80 ml) y piridina (5 ml) a 0 °C se le añadió clorotrimetil silano (3,2 ml, 25,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas, a continuación se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de butirilo (0,54 ml, 5,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 horas, y a continuación se añadió metanol (20 ml). La reacción se agitó a TA durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0,5 %, 1 % de metanol en DCM con solución acuosa de hidróxido de amonio concentrado al 0,1 %) para dar N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida y N-[2-butirilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-butiramida, que se cargaron sobre placas de TLC preparativa por separado, eluidas con el 5 % de metanol en DCM para dar N-[2-butirilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-butiramida pura (145 mg), M + 1: 541, y N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida pura (425 mg), MS (M + H) = 471.

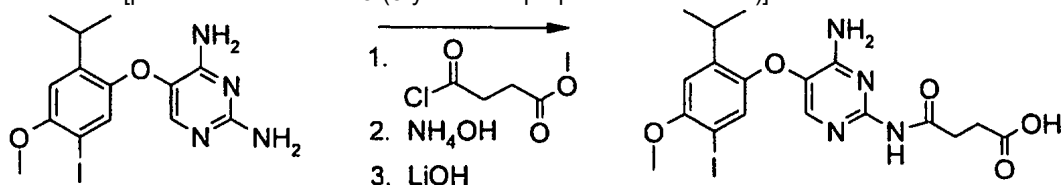
Ejemplo 3: Ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida pentanoico y ácido [5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-2-pentanoilamino-pirimidin-4-il]-amida pentanoico



A una solución a 0 °C de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,0 g, 2,5 mmol) en DCM (80 ml) y piridina (3 ml), se le añadió lentamente cloruro de valerilo (2,4 ml, 20,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 60 horas, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con agua y a continuación se disolvió en DCM. Esta fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró

a presión reducida. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (40 % de acetato de etilo en hexano). La mezcla en bruto se disolvió en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de amonio concentrado y metanol (3 ml/27 ml) y se agitó a TA durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 %, 35 % de acetato de etilo en hexano), para dar el ácido [5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-2-pentanoilamino-pirimidin-4-il]-amida pentanoico en bruto, que se cristalizó en éter y hexano para dar ácido [5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-2-pentanoilamino-pirimidin-4-il]-amida pentanoico puro (141 mg) en forma de sólido blanco, MS (M + H) = 569. El filtrado de la recristalización se secó y se volvió a disolver en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de amonio concentrado y metanol (10 ml/40 ml) y se agitó a TA durante 5 horas. Esta solución se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % acetato de etilo en hexanos), y se recristalizó en acetato de etilo y hexano para dar ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-amida pentanoico puro (395 mg) en forma de sólido blanco, MS (M + H) = 485.

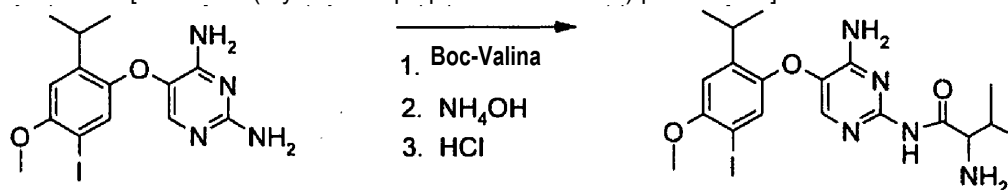
15 Ejemplo 4: Ácido N-[pirimidin-2-il 4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)] succinámico



A una solución de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,56 g, 1,4 mmol) en DCM (40 ml) y piridina (4 ml) se le añadió lentamente 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (1,3 ml, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 60 horas, y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con agua, se disolvió en una mezcla de hidróxido de amonio acuoso concentrado y metanol (10 ml/40 ml), y se agitó a TA durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1 % de metanol en DCM) para dar el éster metílico del ácido N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-succinámico (0,54 g, no mostrado) en forma de espuma, MS (M + H) = 515.

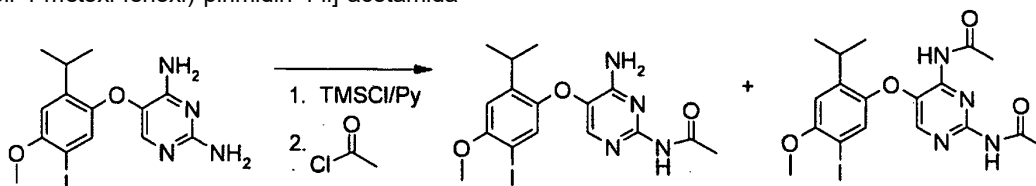
A una solución del éster metílico del ácido N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]succinámico (0,54 g, 1,05 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,33 g, 13,8 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 horas, y a continuación se concentró a presión reducida. El pH del residuo acuoso se ajustó a pH = 8, se lavó con EtOAc, y se liofilizó durante 36 horas. El sólido resultante se lavó con el 30 % de metanol en acetato de etilo, y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se lavó dos veces con DCM, se disolvió en agua y el pH se ajustó a pH = 7 por adición de una solución acuosa de HCl 0,5 N. El precipitado resultante se recristalizó en agua, y los cristales se lavaron con DCM/éter para dar 40 mg de ácido N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il] succinámico en forma de sólido amarillo claro. MS (M + H) = 501.

Ejemplo 5: 2-Amino-N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-3-metil-butiramida



A una suspensión del compuesto 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,0 g, 2,5 mmol), Boc-DL-valina (1,22 g, 5,6 mmol), y DMAP (1,0 g, 8,2 mmol) en DCM, se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (2,4 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 60 horas, y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de hidróxido de amonio acuoso concentrado y metanol (5 ml/45 ml) y se agitó a TA durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y HCl acuoso 0,5 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % acetato de etilo en hexano) para dar 2-amino-N-(4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il)-3-metil-butiramida protegida por Boc en forma de espuma blanca (0,2 g), MS (M + H) = 600. Este compuesto de Boc se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió HCl 1 M en dietiléter (10 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y se añadieron 10 ml de dietiléter adicional. El precipitado sólido resultante se recogió y se cristalizó en isopropanol y éter para dar 2-amino-N-(4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il)-3-metil-butiramida en forma de sólido blanco (0,12 g), MS (M + H) = 500.

Ejemplo 6: N-[4-Amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida y N-[2-Acetilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-acetamida



- 5 A una solución de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,0 g, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) enfriada a 0 °C se le añadió piridina (2,6 g, 36 mmol) y cloruro de trimetilsililo (2,70 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y a continuación se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió cloruro de acetilo (0,22 g, 2,75 mmol) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 90 min, se añadió metanol (20 ml) y se prosiguió con la agitación durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con agua (400 ml). El material insoluble blanco se recogió por filtración y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con el 2 % de CH₃OH, 0,1 % de NH₄OH en CH₂Cl₂ para dar N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida (0,094 g, MS (M + H) = 443), N-[2-acetilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-acetamida (0,187 g, MS (M + H) = 485), y una tercera fracción que contiene una mezcla de N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida y N-[2-acetilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-acetamida (0,524 g).

De forma similar se prepararon el éster etílico del ácido [4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-carbámico (MS (M + H) = 473) y el éster etílico del ácido [4-etoxicarbonilamino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-carbámico (MS (M + H) = 545).

20 Ejemplo 7: Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para su administración por diversas vías se formulan como se muestra en las siguientes tablas. "Principio activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las tablas significa uno o más de los compuestos de Fórmula I.

Composición para su administración por vía oral

| Ingrediente | % en p/p |
|-----------------------|----------|
| Principio activo | 20,0 % |
| Lactosa | 79,5 % |
| Estearato de magnesio | 0,5 % |

- 30 Los principios se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula sería aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para su administración por vía oral

| Ingrediente | % en p/p |
|----------------------------|----------|
| Principio activo | 20,0 % |
| Estearato de magnesio | 0,5 % |
| Croscarmelosa sódica | 2,0 % |
| Lactosa | 76,5 % |
| PVP (polivinilpirrolidona) | 1,0 % |

- 35 Los principios se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. A continuación la formulación se seca y se conforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

40 Composición para su administración por vía oral

| Ingrediente | Cantidad |
|------------------|----------|
| Compuesto activo | 1,0 g |
| Ácido fumárico | 0,5 g |
| Cloruro sódico | 2,0 g |
| Metilparabeno | 0,15 g |
| Propilparabeno | 0,05 g |

ES 2 562 056 T3

| | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| Azúcar granulada | 25,5 g |
| Sorbitol (solución al 70 %) | 12,85 g |
| Veegum K (Vanderbilt Co.) | 1,0 g |
| Aromatizante | 0,035 ml |
| Colorantes | 0,5 mg |
| Agua destilada | cantidad suficiente hasta 100 ml |

Los principios se mezclan para formar una suspensión para su administración por vía oral.

Formulación parenteral

5

| Ingrediente | % en p/p |
|---------------------|--|
| Principio activo | 0,25 g |
| Cloruro sódico | cantidad suficiente para hacerla isotónica |
| Agua para inyección | 100 ml |

El principio activo se disuelve en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se completa hasta su peso con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 µm y se envasa en condiciones estériles.

10

Formulación supositoria

| Ingrediente | % en p/p |
|-----------------------|----------|
| Principio activo | 1,0 % |
| Polietilenglicol 1000 | 74,5 % |
| Polietilenglicol 4000 | 24,5 % |

15 Los principios se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

| Ingredientes | Gramos |
|------------------------------|-------------------------------|
| Compuesto activo | 0,2-2 |
| Span 60 | 2 |
| Tween 60 | 2 |
| Aceite mineral | 5 |
| Vaselina | 10 |
| Metilparabeno | 0,15 |
| Propilparabeno | 0,05 |
| HAB (hidroxianisol butilado) | 0,01 |
| Agua | cantidad suficiente hasta 100 |

20

Todos los principios, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60 °C aproximadamente con agitación. A continuación se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C aproximadamente con agitación vigorosa para emulsionar los principios, y a continuación se añade agua en una cantidad suficiente hasta 100 g aproximadamente.

25 Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan varias suspensiones acuosas que contienen el 0,025-0,5 por ciento aproximadamente de compuesto activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen principios inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, y dextrosa. Se puede añadir ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverización nasal se pueden administrar mediante una bomba dosificada de aerosol nasal que normalmente administra 50-100 µl aproximadamente de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

30

Ejemplo 8: Ensayo FLIPR (Lector de placa fluorométrico de toma de imágenes) de P2X₃/P2X_{2/3}

35

Células CHO-K1 se transfectaron con subunidades clonadas de receptores P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humanos y se sometieron a pasaje en matraces. 18-24 horas antes del experimento FLIPR, las células se liberaron de sus matraces, se centrifugaron, y se resuspendieron en medio nutriente a 2,5 x 10⁵ células/ml. Las células se dividieron

en alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche en el 5 % de CO₂ a 37 °C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón FLIPR (solución salina de Hank equilibrada libre de calcio y magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µl de colorante fluorescente Fluo-3 AM [conc. final 2 mM]. Después de una incubación de carga del colorante de 1 hora a 37 °C, las células se lavaron 4 veces con FB, y en cada pocillo se dejó una concentración final de FB de 75 µl/pocillo. A cada pocillo se le añadió los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo (25 µl de una solución 4X) y se dejaron equilibrar durante 20 min a TA. A continuación las placas se colocaron en el FLIPR y se obtuvo una medición de fluorescencia basal (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de α,β-meATP que produce una concentración final de 1 µM (P2X₃) o 5 µM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 min más a intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Se realizó una adición final de ionomicina (5 µM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo FLIPR para establecer la viabilidad celular y la fluorescencia máxima de calcio citosólico unido al colorante. Se midió la fluorescencia máxima en respuesta a la adición de α,β-meATP (en ausencia y presencia de compuestos de ensayo) y las curvas de inhibición generadas usando regresión no lineal. Se utilizó PPADS, un antagonista de P2X convencional, como control positivo.

Usando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención exhiben actividad para el receptor de P2X₃. El compuesto N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-isobutiramida, por ejemplo, presentaba un pCl₅₀ de 7,8 aproximadamente para el receptor P2X₃ y de 7,4 para el receptor P2X_{2/3}, usando el ensayo anterior.

Ejemplo 9: Ensayo *in vivo* para el asma y la función pulmonar

Se inmunizan ratones BALB/cJ con un protocolo de inmunización convencional. En resumen, los ratones (n = 8/grupo) se inmunizaron con ovoalbúmina i.p. (OVA; 10 g) en hidróxido de aluminio los días 0 y 14. A continuación los ratones se expusieron a OVA en aerosol (5 %) el día 21 y 22. Los animales reciben vehículo (po) o un compuesto de la invención (100 mg/kg po) todo a partir del día 20. La función pulmonar se evaluó el día 23 usando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a una exposición a metacolina en aerosol. A continuación los ratones se sacrifican y se recogen muestras de plasma al final del estudio.

Ejemplo 10: Ensayo de contracción de vejiga inducido por volumen

Ratas hembras Sprague-Dawley (200-300 g) se anestesiaron con uretano (1,5 g/kg, sc). Los animales se sometieron a traqueotomía, y se canularon una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión arterial y la administración del fármaco, respectivamente. Se realizó una laparotomía y los uréteres se ligaron y se seccionaron proximales a la ligadura. El meato uretral externo se ligó con sutura de seda y la vejiga urinaria se canuló a través de la cúpula por infusión salina y medición de la presión de la vejiga. Tras un período de estabilización de 15 a 30 min la vejiga se infundió con solución salina a TA a 100 µl/min hasta que se observaron contracciones continuas de la vejiga inducidas por volumen (VIBC). A continuación, la velocidad de infusión se redujo a 3-5 µl/min durante 30 min antes de drenar la vejiga y se dejó reposar durante 30 min. Se llevaron a cabo todas las perfusiones posteriores como se indica, excepto por que la tasa de infusión más baja se mantuvo durante solo 15 minutos en lugar de 30 min. El llenado de la vejiga y los ciclos de drenaje se repitieron hasta que los volúmenes umbral (VH; el volumen necesario para desencadenar la primera contracción de micción de la vejiga) variaron en menos del 10 % para dos líneas basales consecutivas y la frecuencia de contracción estuvo en 2 contracciones durante un período de 10 minutos después de la velocidad de infusión más lenta. Una vez se establecieron VH y VIBC reproducibles, la vejiga se drenó y al animal se le administró una dosis con fármaco o vehículo (0,5 ml/kg, iv) 3 min antes del inicio de la siguiente infusión programada.

Ejemplo 11: Ensayo de dolor con formalina

Ratas macho Sprague Dawley (180-220 g) se colocan en los cilindros individuales de plexiglás y se les permitió aclimatarse al entorno de prueba durante 30 min. Se administra vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg/kg) por vía subcutánea a 5 ml/kg. 15 min después de la dosificación, la formalina (5 % en 50 µl) se inyecta en la superficie plantar de la pata trasera derecha usando una aguja del calibre 26. Las ratas se vuelven a poner inmediatamente en la cámara de observación. Espejos colocados alrededor de la cámara permiten la observación sin obstáculos de la pata inyectada con formalina. Un observador a ciegas registra la duración de la conducta nocifensiva de cada animal usando un temporizador de comportamiento automatizado. Los lametones y sacudidas/elevación de la pata trasera se registran por separado en lapsos de 5 min, para un total de 60 min. La suma en segundos del tiempo pasado lamiendo o sacudiendo del lapso de 0 a 5 min se considera la fase temprana, mientras que la fase tardía se toma como la suma de segundos pasados lamiendo o agitando entre 15 y 40 min. Se recoge una muestra de plasma.

Ejemplo 12: Ensayo de dolor de colon

Se estabulan 1-2 ratas macho adultas Sprague-Dawley (350-425 g; Harlan, Indianápolis, IN) por jaula en un centro de cuidado de animales. Las ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado

por vía intraperitoneal. Se colocan electrodos y se fijan a la musculatura oblicua externa para registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se pasan por vía subcutánea y se sacan por la nuca para su acceso futuro. Después de la cirugía, las ratas se estabulan por separado y se dejan recuperar durante 4-5 días antes de la prueba.

5 El colon descendente y el recto están distendidos por la inflación controlada por la presión de un globo largo de látex flexible de 7-8 cm atado alrededor de un tubo flexible. El globo se lubrica, se inserta en el colon a través del ano, y el catéter del globo se ancla con cinta adhesiva a la base de la cola. La distensión colorrectal (CRD) se consigue abriendo una puerta solenoide a un depósito de aire de presión constante. La presión intracolónica se controla y se sigue continuamente con un dispositivo de control de la presión. La respuesta se cuantificó como respuesta visceromotora (RVM), una contracción de la musculatura abdominal y de las extremidades posteriores. La actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa se cuantificó usando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensayo de distensión dura 60 segundos, y la actividad EMG se cuantifica durante 20 segundos antes de la distensión (línea basal), durante una distensión de 20 s, y 20 segundos después de la distensión. El aumento en el número total de recuentos registrados durante la distensión por encima de la línea basal se define como respuesta. Se obtienen las respuestas de la línea basal estable a la CRD (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, 4 min de separación) en ratas no sedadas conscientes antes de cualquier tratamiento.

Los compuestos se evaluaron inicialmente para los efectos sobre las respuestas a la distensión del colon en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad de colon producido por el tratamiento intracolónico con zymosan (1 ml, 25 mg/ml) instilado en el colon con una aguja de sonda insertada a una profundidad de unos 6 cm. Los grupos experimentales consistirán en 8 ratas cada uno. Nocicepción visceral aguda: Para probar los efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda, se administran 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se establezcan las respuestas de referencia; se siguen las respuestas a la distensión en los 60-90 min siguientes.

25 Hipersensibilidad visceral: Para probar los efectos del fármaco o del vehículo después del tratamiento intracolónico con zymosan, el tratamiento intracolónico se administra después de que se hayan establecido las respuestas basales. Antes de la prueba de fármacos a las 4 horas, se evalúan las respuestas a la distensión para determinar la presencia de hipersensibilidad. En ratas tratadas con zymosan, se proporciona la administración de 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento con zymosan y se siguen las respuestas a la distensión durante los siguientes 60-90 min.

Ejemplo 13: Alodinia fría en ratas con lesión por constricción crónica del nervio ciático

35 Los efectos de los compuestos de esta invención sobre la alodinia fría se determinan usando el modelo de lesión por constricción crónica (LCC) de dolor neuropático en ratas, en donde se mide la alodinia fría en un baño de agua fría con suelo de metal en forma de placa y agua a una profundidad de 1,5-2,0 cm y una temperatura de 3-4 °C (Gogas et al., Analgesia, 1997, 3, 1-8). Específicamente, se anestesian ratas con LCC; se localiza la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (4-0 o 5-0 intestino crómico) circularmente alrededor de la parte del nervio ciático proximal a la trifurcación. Se permitió que las ratas se recuperasen de la cirugía. En los días 4-7 después de la cirugía, las ratas se evaluaron inicialmente para alodinia inducida por frío colocando individualmente a los animales en el baño de agua fría y registrando las elevaciones totales de la pata herida durante un período de 1 min de tiempo: La pata herida se saca fuera del agua. No se registran las elevaciones de la pata relacionadas con la locomoción o el reposicionamiento del cuerpo. Las ratas que muestran 5 elevaciones por min o superior los días 4-7 después de la cirugía se considera que muestran alodinia fría y se utilizan en estudios posteriores. En los estudios agudos, se administran vehículo, compuesto de referencia o los compuestos de esta invención por vía subcutánea (sc) 30 min antes de la prueba. Los efectos de la administración repetida de los compuestos de esta invención sobre la alodinia fría se determinan 14, 20 o 38 h después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (po) de vehículo, de compuesto de referencia o de esta invención a intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

50 Ejemplo 14: Dolor óseo por cáncer en ratones C3H/HeJ

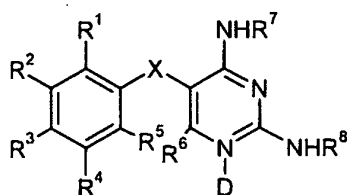
Los efectos de los compuestos de esta invención sobre el dolor óseo se determinan entre el día 7 y el día 18 después de inyección intramedular de 2472 células de sarcoma en el fémur distal de ratones C3H/HeJ. Específicamente, se cultivan células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), de las que se ha demostrado anteriormente que forman lesiones líticas en hueso después de inyección intramedular, y se mantienen de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC. Se inyectan directamente 10⁵ células aproximadamente en la cavidad medular del fémur distal en ratones C3H/HeJ anestesiados. A partir del día 7 aproximadamente, se evalúan los comportamientos espontáneos nocifensivos de los ratones (retroceso y protección), comportamientos nocifensivos evocados por palpación (retroceso y protección), vigilancia ambulatoria forzada y uso de las extremidades. Los efectos de los compuestos de esta invención se determinan después de una sola administración aguda (sc) el Día 7-Día 15. Además, se determinan los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de esta invención a partir del Día 7-Día 15 en 1 hora desde la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

65 Ejemplo 15: Determinación de los parámetros farmacocinéticos

Se canularon ratas macho CrI:WI (GLX/BRL/Han) IGS BR (Hanover-Wistar) de 200-250 g de peso. Se utilizaron grupos de tres ratas para cada nivel de dosis de un compuesto experimental y se utilizó una (1) rata no canulada como control del vehículo. A los animales se les permitió el acceso normal al pienso y agua durante todo el experimento. El profármaco (N-[4-amino-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-butiramida) se formuló en forma de solución acuosa o suspensión acuosa y se administró una dosis equivalente a (0,127 mmol) por vía oral mediante sonda. Se recogió una muestra de sangre (0,3 ml) de las ratas tratadas 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después a través de la cánula yugular. De los animales no tratados se extrajo una muestra de al menos 0,3 ml de sangre 3 h después de la dosificación. 24 h después de la dosificación, se recogió la mayor cantidad de sangre posible de todos los animales tratados y de control. Se añadió oxalato de potasio/NaF a las muestras que se almacenaron en hielo durante el procedimiento de toma de muestras. Las muestras se centrifugaron lo antes posible en una centrifuga refrigerada a -4 °C, y las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C inmediatamente después de la centrifugación y posteriormente se trasladaron a un congelador a -80°C hasta su análisis. Se determinó la concentración del profármaco y el compuesto de origen (5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina) por HPLC. Usando el procedimiento anterior, se midieron una C_{max} de 0 ng/ml y una AUC de 0 ng·h/ml para el profármaco y se midieron una C_{max} de 61,9 ng/ml y una AUC de 200 ng·h/ml para el compuesto parental.

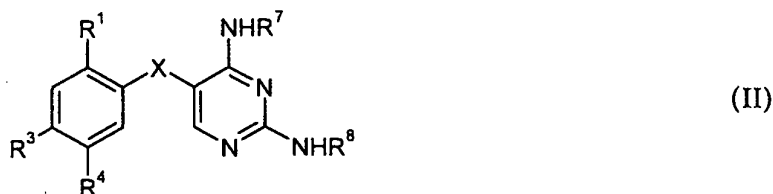
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

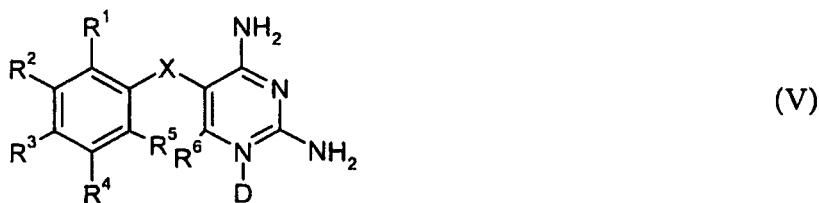
- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:
- 10 X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$; o $-\text{NR}^c-$, en la que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo; D es un oxígeno opcional;
- 15 R^1 es alquilo; alqueno; alquino; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo; o hidroxialquilo; R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno es independientemente hidrógeno; alquilo; aminosulfonilo; alqueno; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n(\text{CO})-\text{R}^b$; $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n\text{SO}_2(\text{NR}^c)_n-\text{R}^b$, en la que cada uno de m y n es independientemente 0 o 1, Z es O o NR^c , R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilosililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclo; y heterociclilalquilo; R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N; R^6 es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es R^9 , o ambos R^7 y R^8 son R^9 :
- 30 cada R^9 es independientemente $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^d$; $-(\text{O}=\text{P}(\text{OR}^g)_2)$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^g$; o un mono-, di- o tri-péptido, en la que R^d es alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heterocicliloxi, hidroxialquilo, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$, o $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^e$; en la que R^e es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, amino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, arilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo o heterocicliloxi; p es 2 o 3; R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo, guanidinalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo; y R^g es hidrógeno, alquilo, un ion de un metal alcalino o un ion de un metal alcalinotérreo;
- 40 con la condición de que cuando R^1 es isopropilo, R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 es metoxi y R^4 es metilo o metoxi, entonces R^d no es metilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-$.
- 45 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O, R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 es alcoxi, R^4 es halo o $-\text{C}=\text{CH}$, uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es R^9 , R^9 es $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^d$, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.
- 50 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O, R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 es alcoxi, R^4 es halo o $-\text{C}=\text{CH}$, R^7 es hidrógeno, R^8 es R^9 , R^9 es $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^d$, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O, R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 es alcoxi, R^4 es halo o $-\text{C}\equiv\text{CH}$, R^8 es hidrógeno, R^7 es R^9 , R^9 es $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^d$, y R^d es alquilo, alcoxi, heteroarilo o heterociclilo.
- 55 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es de la fórmula II



en la que X, R¹, R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son como se ha mencionado en la reivindicación 1.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

8. El uso de un compuesto en la reivindicación 1 para la fabricación de un profármaco para un compuesto de fórmula V



10

en la que D, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha mencionado en la reivindicación.

15

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}, en el que dicha enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3} es una enfermedad del tracto urinario seleccionada entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, o hipersensibilidad idiopática de la vejiga, una dolencia dolorosa, dicha dolencia dolorosa seleccionada entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza, lesión del nervio, neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas, o dolor asociado al síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio seleccionada entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y broncoespasmo, un trastorno gastrointestinal seleccionada entre síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, cólico biliar, cólico renal, SII con predominio de diarrea, y dolor asociado a distensión gastrointestinal.

25